

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ФАДЕЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; зам. начальника по лечебной работе Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5592-8450; зав. отделением функциональной диагностики Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9845-0266; зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины ИФМиБ Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; e-mail: alsuchaa@mail.ru

Реферат. Цель – характеристика современных представлений о патогенетических механизмах развития атеросклероза. **Материал и методы.** Обзор научной медицинской литературы по теме патогенеза и клинических проявлений атеросклероза. **Результаты и их обсуждение.** Атеросклероз, клиническими проявлениями которого являются инфаркт миокарда, мозговой инсульт и острая артериальная недостаточность нижних конечностей, является системным воспалительным процессом. Атерогенез возникает вследствие накопления холестерина в интима артериальных сосудов. Одним из факторов этого процесса является воспалительная активация эндотелия. Цитокины и молекулы адгезии, продуцируемые лейкоцитами и клетками эндотелия, способствуют накоплению макрофагов и лимфоцитов в стенке артерии с их последующей активацией. Макрофаги осуществляют экспрессию рецепторов, которые опосредуют захват холестерина, что приводит к образованию «пенистых клеток». Рецепторы передают внутриклеточные активирующие сигналы, которые приводят к высвобождению цитокинов, протеаз и других воспалительных молекул. Лимфоциты также участвуют в атерогенезе. Они способствуют поддержанию воспаления и дальнейшему росту атеросклеротической бляшки. Созданная таким образом интенсивная воспалительная реакция может привести к локальному разрыву бляшки. Это, в свою очередь, вызывает образование внутрисосудистого тромба, приводящего к острым сердечно-сосудистым осложнениям. Воспалительный механизм в патогенезе атеросклероза может быть диагностическим маркером хронических субклинических заболеваний атерогенной природы, а также мишенью для базисной долгосрочной медикаментозной терапии клинических проявлений атеросклероза. **Выводы.** Клинические проявления атеросклероза представляют собой основные хронические сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и атеросклероз периферических артерий. Понимание воспалительных механизмов атеросклероза способствует разработке и изучению возможностей практического применения новых терапевтических подходов, согласно которым снижение интенсивности сосудистого воспаления может снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, патогенез.

Для ссылки: Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г.А. Фадеев, Р.Г. Фатыхов, Н.А. Цибульский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С.62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67.

INFLAMMATORY MECHANISMS IN GENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

FADEEV GRIGORY A., ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; deputy head of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: Dr.GrigoryFadееv@yandex.ru

FATYKHOV RENAT G., ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of the Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, Russia, 420000, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, tel. 8 (843) 291-26-82, e-mail: rfatykhov5@mvd.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

MIKHOPAROVA OLGA YU., ORCID ID: 0000-0002-5592-8450; the Head of the Department of functional diagnostics of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

OSHCHEPKOVA OLGA B., ORCID ID: 0000-0002-9845-0266; the Head of the Department cardiology of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: oschepkova.kazan@mail.ru

ABDRAKHMANOVA ALSU I., ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; C. Med. Sci., associate professor of Institute of Biology and Fundamental Medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, e-mail: alsuchaa@mail.ru

Abstract. Aim. Description of modern ideas about pathogenetic mechanisms of atherosclerosis development was the aim of our study. **Material and methods.** Review of scientific medical literature on the subject of pathogenesis

and clinical manifestations of atherosclerosis was performed. **Results and discussion.** Atherosclerosis, the clinical manifestations of which are myocardial infarction, brain stroke and acute arterial failure of the lower limbs, is a systemic inflammatory process. Atherogenesis is caused by the accumulation of cholesterol in the intima of arterial vessels. One of the factors of this process is the inflammatory activation of endothelium. Cytokines and adhesion molecules produced by leukocytes and endothelial cells contribute to the accumulation of macrophages and lymphocytes in the arterial wall with their subsequent activation. Macrophages express receptors that mediate the capture of cholesterol, which leads to the production of «foam cells». Receptors transmit intracellular activation signals that lead to the release of cytokines, proteases and other inflammatory molecules. Lymphocytes also participate in atherogenesis. They help maintain inflammation and further growth of the atherosclerotic plaque. An intense inflammatory reaction created in this way can lead to a local rupture of the plaque. This, in turn, causes the emergence of an intravascular clot, leading to acute cardiovascular complications. The inflammatory mechanism in the pathogenesis of atherosclerosis may be a diagnostic marker of chronic subclinical diseases of atherogenic nature, as well as a target for basic long-term drug therapy for clinical manifestations of atherosclerosis. **Conclusion.** Clinical manifestations of atherosclerosis are major chronic cardiovascular diseases such as coronary heart disease, cerebrovascular disease and peripheral artery atherosclerosis. Understanding the inflammatory mechanisms of atherosclerosis contributes to the development and study of practical applications of new therapeutic approaches, according to which a reduction in vascular inflammation can reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: atherosclerosis, inflammation, pathogenesis.

For reference: Fadeev GA, Fatykhov RG, Tsibulkin NA, Mikhoparova OYu, Oschepkova OB, Abdrakhmanova AI. Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (6): 62-67. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67.

Введение. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь, является по сути системным воспалительным процессом [1, 2]. В основе атерогенеза лежит депонирование холестерина в стенке артериальных сосудов. Одним из факторов этого процесса является эндотелиальная дисфункция воспалительного происхождения. Воспалительные и адгезивные молекулы лейкоцитов и эндотелия способствуют накоплению макрофагов и лимфоцитов в субэндотелии артерий, а также их активации [3]. Макрофаги экспрессируют рецепторы, осуществляющие захват депонированного холестерина, что приводит к образованию характерных для атеросклероза «пенистых клеток» [4]. Эти рецепторы также передают внутриклеточные активирующие сигналы, приводящие к продукции цитокинов, протеолитических ферментов и других воспалительных молекул. Медиаторы воспаления, цитокины и некоторые белки острой фазы могут одновременно играть роль диагностических показателей, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и мишеней для долгосрочной базисной профилактической терапии [5]. Лимфоциты также участвуют в атерогенезе и способствуют поддержанию воспаления и росту атеросклеротической бляшки. Интенсивная воспалительная реакция может вызывать разрыв бляшки и образование внутрисосудистого тромбоза с последующими острыми сердечно-сосудистыми осложнениями. Воспалительный механизм в патогенезе атеросклероза может быть как диагностическим маркером хронических субклинических ишемических состояний, так и мишенью для базисной долгосрочной медикаментозной терапии клинических проявлений атеросклероза [6, 7].

Роль воспаления в атерогенезе. Атеросклероз является хроническим сосудистым заболеванием, которое считается одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности среди

пожилых людей [8]. Основной формой поражения при атеросклерозе является отложение холестерина в стенках артерии, которое сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток и разрастанием соединительной ткани. Это постепенно приводит к развитию атеросклеротической бляшки. Вместе с тем в настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. Воспаление играет существенную роль на всех этапах атерогенеза и является основой для морфологических изменений в стенке сосуда. Ключевое значение в патогенезе атеросклероза имеет иммунная система. Для инициации и прогрессирования атеросклероза важны как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы, которые включают в основном моноциты, макрофаги, а также Т-лимфоциты и В-лимфоциты [9]. Такие воспалительные маркеры, как высокочувствительный тест на С-реактивный белок (СРБ) и уровень интерлейкина 6 (IL-6) могут быть индикаторами интенсивности воспаления и факторами риска будущих сердечно-сосудистых событий наряду с уровнями холестерина липопротеинов низкой или высокой плотности [10, 11]. Понимание воспалительных механизмов атеросклероза способствует изучению новых терапевтических подходов, согласно которым снижение интенсивности сосудистого воспаления может снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. Клинические проявления атеросклероза представляют собой основные хронические сердечно-сосудистые заболевания: ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь и атеросклероз периферических артерий. В то же время разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки вызывает острый тромбоз и окклюзию кровеносного сосуда. Это приводит к острым сердечно-сосудистым заболеваниям, в частности, к инфаркту миокарда, мозговому инсульту, острой артериальной недостаточности конечностей.

Клеточные механизмы воспаления при атерогенезе. Воспаление играет важную роль как в иницировании атеросклеротических изменений,

так и в их прогрессировании в виде роста атеросклеротической бляшки. Считается, что причиной атеросклероза на ранней стадии является эндотелиальное повреждение. Нарушения липидного обмена способствуют прогрессированию заболевания, а гемодинамическое повреждение провоцирует дестабилизацию бляшки. На всем своем протяжении атерогенез сопровождается чередой воспалительных изменений в эндотелиальных клетках и субэндотелиальном слое сосудистой стенки.

При эндотелиальной дисфункции экспрессируется ряд воспалительных молекул, включая цитокины, хемотактические факторы и молекулы адгезии. Наиболее изученными из них являются E- и P-селектины, а также молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Воспалительные факторы связывают с эндотелием моноциты и лимфоциты, которые инфильтрируют сосудистую стенку. В этом процессе также участвуют гладкомышечные клетки сосудов, T- и B-лимфоциты, макрофаги [14]. Ключевую роль в их активации играет фактор некроза опухоли α (TNF- α).

Активированные макрофаги накапливаются в атеросклеротических бляшках и экспрессируют высокие уровни воспалительных молекул, которые стимулируют эндотелиальные клетки. Одним из следствий этого процесса является то, что большое количество липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), накопившихся в стенке сосуда вследствие гиперлипидемии, модифицируются в направлении окисления [15]. Таким образом, внутри стенки сосуда накапливаются окисленные липопротеиды низкой плотности, что способствует дальнейшему развитию атеросклеротической бляшки.

Макрофаги также экспрессируют рецепторы для связывания и поглощения окисленных ЛПНП. Группа таких рецепторов включает лектиноподобный рецептор для окисленных липопротеидов LOX-1, молекулу CD36, рецепторы фосфатидилсерина и ряд других. Макрофаги поглощают окисленные ЛПНП через данные рецепторы, что приводит к накоплению в них липидов в виде пены. Возможно, что TLR-рецепторы, которые играют ключевую роль во врожденном иммунитете, также задействованы при атерогенезе, так как окисленные ЛПНП активируют сигнальный путь, которым пользуются TLR-рецепторы [16].

Очевидно, что в дополнение к модифицированным или окисленным ЛПНП некоторые бактериальные продукты, такие как липополисахариды, а также белки теплового шока, могут способствовать прогрессированию атеросклеротических бляшек, воздействуя на сосудистые эндотелиальные клетки и вызывая активацию врожденного иммунитета. Хотя макрофаги составляют подавляющее большинство лейкоцитов, обнаруживаемых в атеросклеротических бляшках, в их состав также могут входить другие клеточные элементы.

Макрофаги, которые поглощали отложения окисленных липопротеидов, трансформируются в так называемые «пенные клетки». Роль окисленных ЛПНП в активации макрофагов подтверждается тем, что частично окисленные липопротеиды низкой плот-

ности, которые несут отрицательный электрический заряд, способны переводить макрофаги в воспалительное состояние. Такие формы липопротеидов выявлены у пациентов с гиперхолестеринемией, инфарктом миокарда и сахарным диабетом [17]. Данный механизм объединяет различные по своему патогенезу заболевания, которые сами по себе являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Отрицательно заряженные ЛПНП фиксируются макрофагами посредством специализированного рецептора LOX-1, что вызывает в них синтез ряда воспалительных медиаторов и функциональную перестройку самих макрофагов [18]. В частности, повышается экспрессия таких воспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6 и TNF- α , что также указывает на роль системы врожденного иммунитета в генезе атеросклероза [19]. Существенно, что увеличению объема клеточного инфильтрата, по всей видимости, способствует пролиферация самих миелоидных клеток в очаге атеросклеротического поражения.

На более поздних стадиях атерогенеза в стенку сосуда проникает большое количество макрофагов и других воспалительных клеток, что считается решающей фазой для развития атеросклероза [20]. Иммуными и эндотелиальными клетками высвобождается множество активирующих воспалительных факторов (цитокинов, хемокинов, биологически активных соединений, молекул адгезии), которые поддерживают локальное воспаление и еще более усиливают развитие атеросклеротического поражения. Воспалительные клетки синтезируют большое количество цитокинов и секретируют протеазы, которые разрушают коллагеновые волокна соединительной ткани. Действие воспалительных факторов не только усиливает процесс воспаления, но также препятствует формированию структурных элементов, которые поддерживают механическую стабильность бляшки. Это может приводить к разрыву бляшки и тромбозу сосуда.

Провоспалительные состояния в патогенезе атеросклероза. Воспалительный патогенетический механизм также опосредует связь состояния желудочно-кишечного тракта с процессами атерогенеза. Микробиологический состав кишечной флоры может активно влиять на формирование атеросклеротических изменений, в частности, в коронарных сосудах. Ряд кишечных бактерий могут выделять в качестве продуктов жизнедеятельности молекулярные факторы, в частности, принадлежащие к группе липополисахаридов, которые способствуют неспецифической активации клеток иммунной системы, например макрофагов. Воспалительная активация макрофагов, как было показано, способствует повышению интенсивности развития атеросклероза. Таким образом, повышенный уровень таких бактериальных метаболитов может быть предложен в качестве дополнительных факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Напротив, ряд веществ, выделяемых бактериями, может приводить к конкурентному ингибированию штаммов, чрезмерно активирующих иммунную систему, снижая тем самым уровень системного воспаления в организме

[21]. Очевидно, что рациональное питание способно снижать риски сердечно-сосудистых осложнений не только за счет снижения уровня гиперхолестеринемии, но и путем снижения воспалительной стимуляции иммунной системы со стороны кишечника.

Пациенты с воспалительными заболеваниями толстого кишечника неинфекционной природы также подвергаются повышенному риску ИБС [22]. Типичными представителями данных состояний являются такие хронические идиопатические воспалительные заболевания, как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Даже с учетом влияния традиционных факторов риска атеросклероза, данные воспалительные состояния в кишечнике способствуют развитию хронических форм ИБС и повышению риска острых сердечно-сосудистых событий. Точные механизмы патофизиологической связи между ИБС и хроническим неспецифическим воспалением в толстом кишечнике не известны. Среди основных воспалительных индикаторов наиболее часто рассматриваются СОЭ и СРБ [11, 23]. Их повышение закономерно при указанных состояниях, однако оно сопровождается существенным снижением резерва коронарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии.

Ультразвуковая оценка коронарного резерва основана на сравнении диастолических скоростей кровотока в дистальных отделах передней межжелудочковой артерии в покое и на фоне введения вазодилататоров (аденозина или дипиридамола). Метод является сравнительно новым и перспективным, но недостаточная стандартность методики выполнения снижает ее диагностическую значимость. Существенно, что эти функциональные нарушения коронарного кровотока не ассоциированы с изменением липидного профиля по сравнению с лицами без воспалительных заболеваний кишечника. Это может свидетельствовать о независимости двух основных патогенетических механизмов атерогенеза: дислипидемического и воспалительного. В то же время факт их параллельного влияния подтверждается тем, что среди больных с хроническим воспалением в кишечнике снижение резерва коронарного кровотока ассоциировано с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти два показателя используются для расчета одного из альтернативных индексов дислипидемии – так называемого атерогенного индекса плазмы.

Однако практическая ценность этой зависимости не в том, что по атерогенному индексу плазмы можно оценить уровень резерва коронарного кровотока, который может быть рассчитан на стандартном сонографическом оборудовании. Более того, оба показателя, и лабораторный, и сонографический, не могут достоверно указать на фактическое наличие и степень выраженности коронарного атеросклероза у отдельного пациента. Современные неинвазивные визуализирующие методы, в частности эмиссионная, магнитно-резонансная или мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография, позволяют не прогнозировать, а диагностировать атеросклероз у каждого конкретного больного [24]. Таким

образом, значение данной ассоциации в том, что она указывает на аддитивный, взаимно отягощающий эффект влияния таких двух ведущих факторов развития атеросклероза, как наличие нарушений липидного обмена и системного воспаления в организме [25].

Связь атерогенеза с характером питания и уровнем липидов плазмы характерна не только для клинических случаев атеросклероза в зрелом и пожилом возрасте. Аналогичные данные получены и для других возрастных групп. В частности, ожирение в детском возрасте связано с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [26]. Увеличенное содержание жировой ткани в организме школьников связано с повышенным риском атеросклероза. Помимо проспективных исследований такие выводы можно сделать по анализу патофизиологических данных и наличию доказанных факторов риска атеросклероза. Ожирение в детском возрасте сопровождается повышением индикаторов атерогенеза по всем основным направлениям патогенеза. Сюда относятся и биомаркеры системного воспаления, и показатели эндотелиальной дисфункции, и состояние липидного обмена, и повышенное артериальное давление (как систолическое, так и диастолическое).

Данные показатели также ассоциированы с утолщением комплекса интима-медиа как косвенным индикатором текущего поражения сосудистой стенки. Очевидно, что данный показатель является скорее ассоциированным морфологическим показателем состояния артериального сосудистого русла, нежели проявлением начального или субклинического атеросклероза. Тем не менее наличие всех перечисленных отклонений, связанных с манифестным ожирением, указывает на то, что оба патогенетических механизма атерогенеза – воспалительный и дислипидемический – начинают формироваться с детского возраста, имеют семейный или врожденный характер, действуют параллельно с момента возникновения и являются, вероятнее всего, двумя взаимосвязанными компонентами единого патологического процесса.

Как правило, в качестве индикаторов системного воспаления рассматриваются такие низкоспецифические по отношению к этиологии воспалительного процесса показатели, как уровни IL-1b, IL-6, TNF-a, СОЭ и СРБ. Некоторые из них имеют гендерно-специфическое значение, определяя предрасположенность лиц мужского пола к развитию атеросклероза [27]. Липидный обмен также оценивается по прямым количественным уровням отдельных форм липидов плазмы или их соотношениям, таким как общий холестерин, холестерин в составе липопротеидов различной плотности, содержание апо-белков, ассоциированных с липопротеидами, а также концентрация триглицеридов плазмы. Исследования этих показателей на клиническом материале имеют достаточно длительную историю, однако детальные механизмы влияния системного воспалительного процесса в организме на метаболизм жировой ткани и формирование морфологических признаков атеросклероза остаются недостаточно ясными.

Выводы. В настоящее время очевидно, что атеросклероз, клиническими проявлениями которого являются инфаркт миокарда, мозговой инсульт и острая артериальная недостаточность нижних конечностей, является системным воспалительным процессом. Атерогенез инициируется накоплением холестерина в интиме артериальных сосудов. Одним из факторов такого накопления является воспалительная активация эндотелия. Хемокины и молекулы адгезии лейкоцитов и эндотелия способствуют накоплению макрофагов, лимфоцитов и их активации. Макрофаги повышают экспрессию рецепторов, которые опосредуют захват холестерина, что приводит к образованию «пенистых клеток». Рецепторы передают внутриклеточные активирующие сигналы, которые приводят к высвобождению цитокинов, протеаз и других воспалительных молекул. Лимфоциты также участвуют в атерогенезе. Они способствуют поддержанию воспаления и росту атеросклеротической бляшки. Интенсивная воспалительная реакция может привести к локальному разрыву бляшки и образованию внутрисосудистого тромба, что вызывает острые сердечно-сосудистые осложнения. Воспалительный механизм в патогенезе атеросклероза может быть как диагностическим маркером хронических субклинических состояний, так и мишенью для базисной долгосрочной медикаментозной терапии клинических проявлений атеросклероза.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tabas, I.* Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. Garcia-Cardena, G.K. Owens // *J. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 209. – P.13–22.
2. *Амиров, Н.Б.* Атеросклероз как воспалительное заболевание / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.И. Абдрахманова // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* – Уфа, 2016. – С.7–14.
3. *Ballantyne, C.* Markers of inflammation and their clinical significance / C. Ballantyne, V. Nambi // *Atheroscler. Suppl.* – 2005. – Vol. 6 (2). – P.21–29.
4. *Mantovani, A.* Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: A question of balance / A. Mantovani, C. Garlanda, M. Locati // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P.1419–1423.
5. *Bermudez, V.* The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin-1 beta and vascular inflammation / V. Bermudez, J. Rojas-Quintero, M. Velasco // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10. – P.64–69.
6. *Suppression of atherosclerotic plaque progression and instability by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: Involvement of macrophage migration and apoptosis /*

- J.L. Johnson, A.H. Baker, K. Oka [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.2435–2444.
7. *Abbate, A.* Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events / A. Abbate, B.W. van Tassel, G.G. Biondi-Zoccai // *BioDrugs.* – 2012. – Vol. 26. – P.217–233.
8. *2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D.K.B.R. Arnett, M.A. Albert, A.B. Buroker [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 74 (10). – P.e177–e232.*
9. *Sage, A.P.* Multiple potential roles for B cells in atherosclerosis / A.P. Sage, Z. Mallat // *Ann. Med.* – 2014. – Vol. 46. – P.297–303.
10. *C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon, E. Pena, G. Arderiu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P.430–437.*
11. *C-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким, Р.Ф. Гайфуллина // *Вестник современной клинической медицины.* – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.79–85.*
12. *Ridker, P.M.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P.1119–1131.
13. *Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P. Ridker, J. MacFadyen, T. Thuren [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P.1833–1842.*
14. *Taleb, S.* Inflammation in atherosclerosis / S. Taleb // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 109. – P.708–715.
15. *Ito, F.* High-Density Lipoprotein (HDL) Triglyceride and Oxidized HDL: New Lipid Biomarkers of Lipoprotein-Related Atherosclerotic Cardiovascular Disease / F. Ito, T. Ito // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9 (5). – pii: E362.
16. *Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression / X. Zeng, R. Guo, M. Dong [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 16. – P.106*
17. *Ballout, R.* GlycA: A New Biomarker for Systemic Inflammation and Cardiovascular Disease (CVD) Risk Assessment / R. Ballout, A. Remaley // *J. Lab. Precis. Med.* – 2020. – Vol. 5. – pii: 17. <http://jlp.m.amegroups.com/article/view/5567/html>
18. *Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase / J.E. Kanter, F. Kramer, S. Barnhart [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – P.E715–E724.*
19. *Electronegative LDL Induces M1 Polarization of Human Macrophages Through a LOX-1-Dependent Pathway / S. Chang, P. Chang, Y. Chou, S. Lu // *Inflammation.* – 2020. – Vol. 43. – P.1524–1535.*
20. *Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella, B.L. Salomon, S. Potteaux [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P.178–180.*
21. *Chen, W.* Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis / W. Chen, S. Zhang, J. Wu // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 507. – P.236–241.
22. *Kul, S.* Plasma lipids in patients with inflammatory bowel disease: Observations on the associations between lipid indices and coronary flow reserve / S. Kul, Z. Caliskan, T. Guvenc // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2020. – Vol. 132. – P.283–294.
23. *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P.132–140.*

24. Daghem, M. Innovation in medical imaging to improve disease staging, therapeutic intervention, and clinical outcomes / M. Daghem, D. Newby // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 306 – P.75–84.
25. Nordestgaard, B.G. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology / B.G. Nordestgaard, A. Langsted // *J. Lipid. Res.* – 2016. – Vol. 57. – P.1953–1975.
26. The association between fat mass and subclinical atherosclerosis in healthy schoolchildren / A. Al-Shorman, B. Al-Khatib, B. Abusalma, H. Al-Domi // *Clin. Nutr. ESPEN*. – 2020. – Vol. 37. – P.87–92.
27. Pang, H. Targeting androgen receptor in macrophages inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by decreasing IL-6 expression / H. Pang, L. Xiao, Z. Lu // *Vascul. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 130. – P.106681. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106681.

REFERENCES

1. Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J. Cell Biol.* 2015; 209: 13–22.
2. Amirov NB, Cibul'kin NA, Abdrahmanova AI. Ateroskleroz kak vospalitel'noe zabolevanie [Atherosclerosis as an inflammatory disease]. Ufa: Fundamental'nye i prikladnye aspekty sovremennoj infektologii: sbornik nauchnyh statej uchastnikov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Ufa: Fundamental and applied aspects of modern infectious diseases: a collection of scientific articles of the participants of the All-Russian scientific-practical conference with international participation]. 2016; 7-14.
3. Ballantyne C, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atheroscler Suppl.* 200; 6 (2): 21-29.
4. Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: A question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1419–1423.
5. Bermudez V, Rojas-Quintero J, Velasco M. The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin-1 beta and vascular inflammation. *J Thorac Dis.* 2018; 10: 64-69.
6. Johnson JL, Baker AH, Oka K, Chan L, Newby AC, Jackson CL, George SJ. Suppression of atherosclerotic plaque progression and instability by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: Involvement of macrophage migration and apoptosis. *Circulation.* 2006; 113: 2435–2444.
7. Abbate A, van Tassel BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events. *BioDrugs.* 2012; 26: 217–233.
8. Arnett DK, Albert MA, Buroker AB, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 74 (10): e177–e232.
9. Sage AP, Mallat Z. Multiple potential roles for B cells in atherosclerosis. *Ann Med.* 2014; 46: 297-303.
10. Badimon L, Pena E, Arderiu G, Padro T, Slevin M, Vilahur G, Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018; 9: 430-437.
11. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Kim ZF, et al. S – reaktivnyj belok pri ostrom koronarnom sindrome: sodержanie v plazme i prognosticheskoe znachenie [C – reactive protein in acute coronary syndrome: plasma content and prognostic value]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].* 2019; 1 (12): 79–85.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1119-1131.
13. Ridker P, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 1833-1842.
14. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016; 109: 708-715.
15. Ito F, Ito T. High-Density Lipoprotein (HDL) Triglyceride and Oxidized HDL: New Lipid Biomarkers of Lipoprotein-Related Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020; 26, 9(5): E362. doi: 10.3390/antiox9050362.
16. Zeng X, Guo R, Dong M, Zheng J, Lin H, Lu H. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression. *J Transl Med.* 2018; 16: 106.
17. Ballout R, Remaley A. GlycA: A New Biomarker for Systemic Inflammation and Cardiovascular Disease (CVD) Risk Assessment. *J Lab Precis Med.* 2020; 5: 17. doi: 10.21037/jlpm.2020.03.03.
18. Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, Averill MM, Vivekanandan-Giri A, Vickery T, Li LO, Becker L, Yuan W, Chait A, et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: E715–E724.
19. Chang S, Chang P, Chou Y, Lu S. Electronegative LDL Induces M1 Polarization of Human Macrophages Through a LOX-1-Dependent Pathway. *Inflammation.* 2020; 43: 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-020-01229-6.
20. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med.* 2006; 12: 178-180.
21. Chen W, Zhang S, Wu J. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2020; 507: 236-241.
22. Kul S, Caliskan Z, Guvenc T. Plasma lipids in patients with inflammatory bowel disease : Observations on the associations between lipid indices and coronary flow reserve. *Wien Klin Wochenschr.* 2020; 132: 283–294 doi: 10.1007/s00508-020-01649-2.
23. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375: 132-140.
24. Daghem M, Newby D. Innovation in medical imaging to improve disease staging, therapeutic intervention, and clinical outcomes. *Atherosclerosis.* 2020; 306: 75-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.008.
25. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1953–1975.
26. Al-Shorman A, AlKhatib B, Abusalma B, Al-Domi H. The association between fat mass and subclinical atherosclerosis in healthy schoolchildren. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 37: 87-92.
27. Pang H, Xiao L, Lu Z. Targeting androgen receptor in macrophages inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by decreasing IL-6 expression. *Vascul Pharmacol.* 2020; 130: 106681. doi: 10.1016/j.vph.2020.106681.